

日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

18.08.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 2003年 8月21日
Date of Application:

| |
|-------------------|
| REC'D 07 OCT 2004 |
| WIPO PCT |

出願番号 特願2003-297851
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-297851]

出願人 原納 優
Applicant(s): アビリット株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月24日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋

【書類名】 特許願
【整理番号】 107059
【提出日】 平成15年 8月21日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A23L 1/00
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府箕面市百楽荘 3丁目 2 の 10
【氏名】 原納 優
【特許出願人】
【住所又は居所】 大阪府箕面市百楽荘 3丁目 2 の 10
【氏名又は名称】 原納 優
【特許出願人】
【識別番号】 000169477
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区南船場 2丁目 9番 14号
【氏名又は名称】 アビリット株式会社
【代理人】
【識別番号】 100087701
【弁理士】
【氏名又は名称】 稲岡 耕作
【選任した代理人】
【識別番号】 100101328
【弁理士】
【氏名又は名称】 川崎 実夫
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 011028
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0015090

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

澱粉100重量部と脂肪20～40重量部とを含有してなる生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【請求項2】

1検査分の摂取当たり、澱粉を74～76gおよび脂肪を15～30gを含有してなる請求項1記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【請求項3】

クッキー形状を有し、1検査分当たりの摂取カロリーが550～570kcalである請求項2記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【請求項4】

前記生活習慣病が、糖尿病、肥満症、循環器疾患、高脂血症、高インスリン血症および冠動脈硬化症よりなる群から選択された1種または2種以上の疾患である請求項1～3のいずれかに記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【請求項5】

前記生活習慣病代謝要因物質が、グルコース、インスリン、アポリポ蛋白B、高比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白、中性脂肪およびレムナントリポ蛋白よりなる群から選択された1種または2種以上の要因物質である請求項1～4のいずれかに記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【書類名】明細書

【発明の名称】生活習慣病の検査用食品

【技術分野】

【0001】

本発明は生活習慣病検査用食品に関し、さらに詳しくは安全に経口摂取することができて、糖尿病および耐糖能異常診断、高インスリン血症、インスリン抵抗性、高脂血症などの危険因子を同時にかつ容易に検出し得る生活習慣病検査用食品に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、食生活や運動などのライフスタイルの変化に伴い、生活習慣病が急激に増えつつある。例えば、糖尿病患者は、耐糖能異常（いわゆる糖尿病予備群）も含めて増加の一途をたどっており、そのまま放置しておくと糖尿病壊疽、糖尿病網膜症など重篤な合併症に至ることもまれではない。生活習慣病は、徐々に進行することから自覚症状に気づくのが遅く、まず早期発見することが重要であるといわれている。

【0003】

従来、糖尿病の検査は糖度負荷試験によっている。この試験は、75gのブドウ糖を含有する検査液（「トレーランG」と称し、Tolerance Glucoseを意味する。）を飲み、経時的に血糖値を測定する検査法である。その血糖値の変動パターンから、糖尿病なのか、正常型なのかあるいはその境界型なのかが判断されている。トレーランGの服用前と、トレーランGを服用し、30分後、60分後、90分後、120分後、180分後に採血し、血糖値の変動パターンを調べられている。一般的に服用後については、60分後および120分後の血糖値で判断することもなされている。

【0004】

トレーランGは、医薬品として厚生労働省の認可を糖度負荷試験のスタンダードとして使用されている検査液であるが、被験者にとって、（1）化学物質で構成されており自然食品でないこと、（2）服用後の副作用として、吐き気、下痢、腹部膨満感、腹痛などを引き起こすことが多いこと、（3）採血回数が多いこと、など負担を強いられている。また、トレーランGを使用して得られるのは血糖状態のみであり、診断できるのは糖尿病と耐糖能異常 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)、糖尿病予備群] のみである。

【0005】

トレーランGを使用して検査するとき、生活習慣病代謝要因物質の諸検査値の指標は表1に示すとおりである（非特許文献1参照）

【0006】

【表1】

| | 基準値 | 1時間後 | 2時間後 | コメント |
|---|---------|---------|---------|------------------|
| グルコース(mg/dl) | 110～126 | (160以下) | 140～200 | IGF, IGT, DM |
| IRI(μU/ml) | 10以下 | 80以下 | 40以下 | Hyperinsulinemia |
| Apo-B(mg/dl) | 110以下 | 110以下 | 110以下 | HB, HBL |
| HDL-C(mg/dl) | 40以上 | 40以上 | 40以上 | LowHDL |
| LDL-C(mg/dl) | 120以下 | 120以下 | 120以下 | HyperLDL |
| インスリン抵抗性指数 | | | | |
| AUCI(μU/ml・hr) | 100以下 | | | インスリン抵抗性 |
| AUCGxAUCI(mg/dl・μU/ml・hr ²) | 28000以下 | | | インスリン抵抗性 |
| HOMA(mg/dl・μU/ml)/405 | 2以下 | | | インスリン抵抗性 |
| TG(mg/dl) | | | | HyperTG, PPTG |
| RLP(mg/dl) | | | | HyperRLP, PPRLP |
| | | 基準値から変動 | | |
| | | △40以下 | | |
| | | △2以下 | | |

【非特許文献1】Endocrine Journal 2000, 47, (5), 535-542

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

生活習慣病における主要代謝性因子として、糖尿病を含む耐糖能異常、高脂血症、肥満、高血圧とこれらの共通基盤としてのインスリン抵抗性が注目されており、病態解明の面からも重要である。しかし、トレラーンGを使用する糖尿病検査は、前記のような問題を有している。そこで、本発明の目的は、上記の危険因子を同時かつ容易に検出するための検査用食品を提供しようとするものである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記の目的を達成するために、医薬品としてではなく摂取しやすい食用形態であって糖負荷試験、精密耐糖能などを評価できる検査用食品の開発を進めて、本発明の生活習慣病検査用食品を完成したものである。すなわち、本発明は、以下の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品を提供するものである。

【0009】

1) 濃粉100重量部と脂肪20～40重量部とを含有してなる生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【0010】

2) 1検査分の摂取当たり、濃粉を74～76gおよび脂肪を15～30gを含有してなる上記1) 項記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【0011】

3) クッキー形状を有し、1検査分当たりの摂取カロリーが550～570kcalである上記2) 項記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【0012】

4) 前記生活習慣病が、糖尿病、肥満症、循環器疾患、高脂血症、高インスリン血症および冠動脈硬化症よりなる群から選択された1種または2種以上の疾患である上記1)～3) 項のいずれかに記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【0013】

5) 前記生活習慣病代謝要因物質が、グルコース、インスリン、アポリポ蛋白B、高比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白、中性脂肪およびレムナントリポ蛋白よりなる群から選択された1種または2種以上の要因物質である上記1)～4) 項のいずれかに記載の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。

【発明の効果】

【0014】

本発明の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品は、トレラーンGに代えて、生活習慣病における主要代謝性因子を同時かつ容易に検査することができる。食用形態であるために、検査にあたっては抵抗感なく摂取可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品（以下、単に「検査用食品」と称することがある）は、食用形態であって濃粉100重量部に対して脂肪20～40重量部の割合で含有する。食用形態とは、濃粉含有食用素材および脂肪含有素材を用いて、ベーキングあるいはボイリングなどの調理加工を施したものをいい、濃粉と脂肪の割合は最終的に検査用食品において上記の割合であることを要する。この調理加工によって、濃粉はアルファ化されて消化可能にされる。

【0016】

濃粉含有食用素材および脂肪含有素材は、どのような食品形態にするかによって、その目的にあったものを選択すればよい。例えば、クッキー形態に加工するときは、小麦粉が主な濃粉含有食用素材であり、バターが主な脂肪含有素材となる。食用形態は特に限定されるものではないが、調理加工が簡単で、一定形状に整えやすく検査に供しやすいことから、クッキー形態が好ましい。食品に加工する際には、濃粉および脂肪含有素材以外に、加工の必要上、その食品に応じて他の食品素材を用いることは差支えがなく、たとえば蛋白質が含まれていてもよい。

【0017】

本発明の検査用食品は、濃粉と脂肪を上記の割合で含有するものであるが、検査に当たっては、1検査分の摂取当たり、濃粉を74～76g（通常、75gを平均基準とする）および脂肪を15～30gとなるように被験者に摂取させる。この1検査分当たりの摂取カロリーを、550～570kcalすなわち通常の朝食程度の摂取カロリーに整えておくことにより、被験者は朝食感覚でこの検査用食品を摂取することができる。

【0018】

本発明の検査用食品を用いて、生活習慣病代謝要因物質の検査する方法は、トレラーンGを使用する方法に準じて実施すればよい、すなわち、検査食品の摂取前と、摂取後において時間経過を追って血液を採取し、要因物質の変動を調べて、異常値の有無を判定する。

対象となり得る生活習慣病は、糖尿病、肥満症、循環器疾患、高脂血症、高インスリン血症および冠動脈硬化症よりなる群から選択された1種または2種以上の疾患であり、本発明の検査用食品を使用すれば、これらの疾患を同時に他項目的に検査することができる。

【0019】

また、前記生活習慣病の代謝要因物質としては、グルコース、インスリン、アポリポ蛋白B、高比重リポ蛋白、低比重リポ蛋白、中性脂肪およびレムナントリポ蛋白よりなる群から選択された1種または2種以上の要因物質が挙げられる。これらの検査値を、例えば表1の値と比較して異常値の有無を判断する。ここでインスリンについては、表1に記載されているように、IRI（血中インスリン値）、インスリン抵抗性の指標としてAUC I（Area Under Curve Insulin）、AUC I × AUC G（Area Under Curve glucose）が用いられる。表1中、apo-Bはアポリポ蛋白Bを、HDL-Cは高比重リポ蛋白コレステロールを、LDL-Cは低比重リポ蛋白コレステロールを、HOMAはHomeostatic Model assessmentを、TGは中性脂肪を、RLPはレムナントリポ蛋白をそれぞれ意味する。

【実施例】

【0020】

以下に、実施例および試験例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。

【0021】

実施例1

通常のクッキーの製造方法に従って、1回分の摂食あたり、薄力粉100g、マルトース30g、バター45g、全卵10g、水5g、重曹0.5gおよび炭酸アンモニウム0.6gの原材料を混合し、180℃で25分間、焼成してクッキー様食品を製造した。

本食品は澱粉源として薄力粉を、脂肪成分としてバターを使用し、形状を整えるために少量のマルトース、卵を加えてクッキーを製造したものである。このクッキーは、1回分の摂食数あたり、糖質を74.3g、脂質25.2gおよび蛋白質を7.0g含み、エネルギーは551kcalである。このクッキーは、生活習慣病に関連する、血糖、高脂血症とくに食後の高い値、インスリンの分泌しすぎや底値、食後の糖や脂肪に対する体の処理能、インスリンの効き方の判定のために適した食品である。

【0022】

試験例1

小麦澱粉75g（マルトース15%）、脂肪24gおよび蛋白質7gを含み、カロリーが560kcalであるクッキーを健常者群、肥満者群、運動習慣を有する群（1日2時間以上、週3日以上）、生活習慣病者群（生活習慣病の疑いのある者を含む）を対象に摂取させた。そして、摂取前、摂取後1時間および2時間において、血糖値、IRI、TG、Chol（コレステロール）、RLP、apo-Bを、PAGA（ポリアクリルアミドゲル電気泳動法）、リポ蛋白分析、レプチニンを測定した。また、呼気分析（ミナト、AE、300E）を合わせて実施した。以下、この試験をクッキーテストという。

【0023】

その結果、若年肥満では、高インスリン血症、高TG・高RLP反応がみられ（食後高脂血症）、インスリン抵抗性が示された。食後高脂血症としては、VLDLの増加が主であり、一部、レムナントおよびLDLの小粒子化も観察された。ブドウ糖酸化の低下と脂肪酸酸化亢進も見られた。運動習慣有り群では、安静時消費エネルギーは有意に低値であり、運動能の効率化が見られたが、脂肪酸酸化の低下に起因した。一方、VO_{2max}（最大酸素摂取量）は明らかに高値を示した。クッキーテストにおける血糖とIRI反応は低値であった。SSPG法と相関を示し、インスリン感受性の亢進が明らかであった。T

G、R L Pも前値よりも低く、食後高脂血症も見られなかった。

【0024】

クッキーテストにおける血糖、インスリン反応、T G、R L P增加度、LDLコレステロール、HDLコレステロール、アポBの基準値と高脂血症診断、およびインスリン抵抗性指標を表1に示した。LDL、HDL、アポBは空腹時基準を負荷後に越える場合を異常とした。リポフォームによる電気泳動で、レムナント、V L D Lの増加、LDLの小粒子化も観察された。

【0025】

40例のIGTや生活習慣病およびその疑い例に本クッキーテストを実施したが、通常の検査で知られていた以外の異常として、DM(糖尿病)5%、IGT30%、食後IGR I 50%、食後dyslipidemia 18%、インスリン抵抗性33~43%増加し、正常判定は18%のみであった。

クッキーテストの結果から、次の諸知見が得られた。

- (a) 従来法よりも、より生理的かつ日常食習慣を反映した検査を行なうことができる。
- (b) 膨満感はより頻度が高いが、胃腸系愁訴は少ない。
- (c) 高インスリン血症の基準値を設定した、糖のみならず脂肪酸存在下でのインスリン分泌能を評価できる。
- (d) 食後高脂血症の基準を設定した(T G、R L P、小粒子LDL、レムナント)。
- (e) 脂質代謝に対するインスリン作用は糖代謝よりも鋭敏であり、両者を評価することにより、簡便なインスリン感受性試験とすることができます。
- (f) 生活習慣病の多項目代謝性要因の検出と対策の指標に有用である。
- (g) 呼気分析と併用することにより、運動習慣を有する群は安静時エネルギー消費が低く効率的であり、とくに脂肪酸酸化の低下が見られる。
- (h) 肥満などのインスリン抵抗性有りの群では、負荷後ブドウ糖酸化の低下と脂肪酸参加の抑制低下が見られる。
- (i) また、血中レプチンの測定では、運動有り群では低値であり、エネルギー消費の低値、食欲亢進への関与が示唆された。

【0026】

結論としてつぎのことがいえる。

- (1) 本発明のクッキーは、トレーランGと同じ診断基準で耐糖能判定すなわち糖尿病、IGTの判定が可能であり(膵外分泌障害を除く)、精密耐糖能検査糖として有用である。
- (2) 空腹時、1、2時間において高インスリン血症の基準値を設定できる。
- (3) インスリン抵抗性の指標設定ができる。
- (4) 食後高脂血症の基準設定ができる。

【0027】

同時に多項目危険因子の検出・評価に適しており、糖尿病予備群、肥満、循環器疾患、高脂血症などの生活習慣病代謝要因の早期検出と対策の指標として有用である。

【0028】

試験例2

本発明の検査用クッキーと呼気分析により、長期運動習慣の代謝性とメカニズムを解明するために次の試験を行なった。

【0029】

材料と方法：運動習慣(少なくとも1時間、週に3日以上)有りとなしの男子学生に、足ふみをさせて、AT(anerobic threshold)およびVO₂Maxを測定した。また、休止時エネルギー消費も測定した。彼らには、本発明の検査用クッキー(小麦澱粉75gおよび脂肪24g含有)を摂取させ、glucose intolerance, postprandial, dyslipidemia, hyperinsulinemiaおよびinsulin resistanceのための血液測定とともにガス分析を実施した。

【0030】

結果： 運動習慣ありの対象者の休止時エネルギー消費は 800～1100 kcal/day/m² であり、運動習慣なし者よりも 20～40% 低く、これは脂肪酸酸化の低下に起因した。しかしながら、クッキー摂取後、外来性脂肪はよく酸化された。AT運動グループでは 8.4 Mets を示し、一方運動なしグループでは 6.5 Mets であり、VO₂max 取り込みはそれぞれ 33.89 および 24.62 ml/min であった。基準およびクッキー摂取後の糖レスポンスは、運動グループにおいてはインスリンレスポンスの低下と共に有意に小さく、インスリン感受性が改善されていることを示した。インスリン耐性を示す AUC_I、および AUC_{CG} と AUC_I との積値は有意に低く、さらにインスリン感受性が強化されたことも支持された。基準 TG は運動グループで低くそして PAGE 分析によって、運動なしグループで観察された exaggerated coolie hyperlipiderma は観察されなかった。レプチンの血清レベルは運動グループにおいて有意に低く、このことは低エネルギー消費と食欲増進を説明するものと考えられる。

【0031】

結論： 運動グループにおいて、低脂肪酸酸化に貢献し得る休止時エネルギー消費の低下が明確に示された。AT および VO₂max における酸素取り込みは運動なしグループ以上に増加し、より効率的なエネルギー用途と高い身体能力のあることが示された。本発明のクッキー摂取後、外来性脂肪は容易に酸化され、ミトコンドリア活性が増加したことが示された。低インスリンレベルと共に低糖レスポンスであることはインスリン感受性が強くなったこと示す。基準 TG およびそのクッキー摂取後の増加は、運動グループにおいて VLDL レスponsの低下が脂質代謝のためのインスリン感受性の増加によって活性化 LPL

を示すことと共に、弱められた。本発明の検査用クッキーは、液体グルコースと同一の規準を用いて、exocrine pancreatic disease, postprandial dyslipidemia, hyperinsulinemia および insulin resistance を起こすことなく、グルコース耐性を評価することができる、そして糖尿病の疑いのみならず、肥満、高血圧、dyslipidemia および生活習慣関連疾患の検査により広く用いることができる。

【産業上の利用可能性】

【0032】

本発明の生活習慣病代謝要因物質の検査用食品は、多項目代謝性要因の検出と対策の指標を確立するのに有用である。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】生活習慣病の検査にあたって、従来のトレラーンGのような医薬品ではなく、摂取しやすい食用形態であって糖負荷試験、精密耐糖能などを同時にかつ容易に評価できる検査用食品を提供する。

【解決手段】澱粉100重量部と脂肪20～40重量部とを含有してなる生活習慣病代謝要因物質の検査用食品。1検査分の摂取当たり、澱粉を74～76gおよび脂肪を15～30gを含有し、摂取カロリー550～570kcalであにする。糖尿病、肥満症、循環器疾患、高脂血症、高インスリン血症および冠動脈硬化症を多目的的に検査する。

【選択図】なし

特願 2003-297851

出願人履歴情報

識別番号 [000169477]

1. 変更年月日 2003年 7月 1日

[変更理由] 名称変更

住 所 大阪府大阪市中央区南船場2丁目9番14号
氏 名 アビリット株式会社

特願 2003-297851

出願人履歴情報

識別番号 [503302300]

1. 変更年月日 2003年 8月21日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府箕面市百楽荘3丁目2の10
氏名 原納 優